

Immunoelektrophoretische Befunde bei Colitis ulcerosa

von

Farhan Qaqish
aus Salt/Jordanien

1967

Aus der Abteilung für klinische Immunologie des
Universitätskrankenhauses Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Prof. Dr. med. F. Scheiffarth

Immunoelektrophoretische Befunde bei Colitis ulcerosa

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG



Vorgelegt
von
Farhan Qaqish
aus
Salt/Jordanien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



ekan: Professor Dr. med. E. Wetterer
eferent: Professor Dr. med. F. Scheiffarth
ag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 1967

انه لشرق عظيم في ان اُغتنم هذه الفرصة لأهداء
والديّ الاحباء المرحوم الدكتوراه هذه - التي أنشيت تجارياً
وقدمتها في مستشفى الامراض الداخليه في جامعه إرلنجه -
نوربرغ .

وفي نفس الوقت لا أريد أن أنسى تقديم جزيل الشكر
لهم لانهم قد قدّموا في كل صاعده كنت أحتاجها خلال
دراستي وانهاء الدكتورام في ألمانيا الغربيه .

الدكتور فرحان سعد تافيش

إرلنجه في ٢٢ - ١١ - ١٩٦٧

ألمانيا الغربيه

I n h a l t

A) Einleitung

B) Hauptteil

I. Untersuchungsgut und Versuchsanordnung

1. Immunoelektrophoretische Analyse von Serum und Plasma der einzelnen Patienten
2. Zweidimensionale Immunodiffusion der Patientenserum
3. Immunoelektrophoretische Analyse der Extrakte einer aufgeschwemmten Stuhltrockensubstanz

II. Methodik

1. Gewinnung von Serum und Plasma
2. Aufbereitung des Colonomogenats
3. Herstellung des Anticolonserums
4. Aufbereitung des Stuhls
5. Immunoelektrophorese
6. Zweidimensionale Immunodiffusion
7. Rosetten-Test

III. Ergebnisse

1. Immunoelektrophoretische Befunde
2. Zweidimensionale Immunodiffusionsbefunde (Serum)
3. Zweidimensionale Immunodiffusionsbefunde (Stuhl)

IV. Diskussion

C) Zusammenfassung

D) Literaturverzeichnis

Einleitung

Über die Serumeiweißkonstellation bei chronisch entzündlichen Erkrankungen finden sich in der älteren (9, 36, 37, 65, 66) und auch neueren einschlägigen Literatur (23, 24, 29, 43) hinlänglich bekannte Kriterien, die im wesentlichen darin bestehen, daß eine relative Verminderung der Albuminfraktion und eine Anreicherung von Globulinen, hier insbesondere von β - und γ -Globulinen, zutage tritt. Nähere Kenntnisse über solchen relativen Veränderungen im Serumeiweißmuster konnten gewonnen werden durch bessere Differenzierung pathologischer Seren mit modernen Untersuchungstechniken, z. B. der Immunelektrophorese. Bekanntlich handelt es sich bei dieser Methode um eine ursprünglich für immunologische Fragestellung entwickelte Untersuchungstechnik, die hier jedoch vorwiegend der Charakterisierung von Antigen-Systemen dient (11, 19, 21, 22, 20, 41, 59); sie stellt damit eine enorme Bereicherung für die Serumeiweißforschung dar, obwohl mit dieser Technik naheliegenderweise bereits eine Vielzahl pathologischer Seren im Rahmen von Gruppenuntersuchungen verschiedener chronisch entzündlichen Erkrankungen - nicht berücksichtigt sind hier die Lebererkrankungen - (2, 3, 8, 10, 27, 30, 35, 64) analysiert wurde, bestehen unseres Wissens über die spezielle Gruppe der Colitis ulcerosa keine entsprechenden Befunde.

Im Zuge einer größeren zusammenfassenden Darstellung aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen - Nürnberg wurde jüngst unter anderem über die Serumeiweißbefunde von insgesamt 82 Colitis ulcerosa-Kranken berichtet. Hier wurden allerdings neben den Resultaten der Serumlabilitätsteste und den Werten der Gesamteiweißbestimmung vorwiegend die Befunde der Papier-elektrophorese mitgeteilt. In folgenden finden sich die immunoelektrophoretischen Präzipitationsmuster von insgesamt 46 Patienten mit gesicherter Colitis ulcerosa, ferner die Ergebnisse des OUCHTERLONY-Testes unter Anwendung eines Colonextraktes zum Nachweis zirkulierender Anticolon-Antikörper, sowie schließlich die immunoelektrophoretischen Studien an Trockenextrakten des Stuhls der Patienten.

Hauptteil

I. Untersuchungsgut und Versuchsanordnung:

Serum und Stuhl von insgesamt 46 Patienten wurden in folgender Weise analysiert:

1. Immunoelektrophoretische Analyse von Serum und Plasma
der einzelnen Patienten unter Anwendung eines polyvalenten Antiserums sowie eines monovalenten spezifischen Antifibrinogens.
2. Zweidimensionale Immunodiffusion der Patientenserum
gegen ein Colontotalhomogenat von einem Neugeborenen zum Nachweis eventuell zirkulierender Colonantikörper (Autoantikörper) sowie mit einem bereinigten Anticolonserum zur Fahndung nach Antigenkomponenten der Colonschleimhaut.
3. Immunoelektrophoretische Analyse der Extrakte einer
aufgeschwemmten Stuhltrockensubstanz zum Nachweis von Serumkomponenten, bzw. Colonschleimhautfraktionen mit einem polyvalenten Antihumanserum sowie mit Anticolonserum, bzw. dem jeweils absorbierten Antiserum.

Methodik

1. Gewinnung von Serum und Plasma

Die Serumgewinnung erfolgte in üblicher Weise durch Venenpunktion und anschließendes zentrifugieren. Für die Gewinnung des Plasmas wurden 0,2 ml Heparin* ad 2,0 ml mit Vollblut (durch Venenpunktion) aufgezogen mit einer Spritze (43); nach Absetzen und anschließendem zentrifugieren fünf Minuten bei 2 500 Upm wurde das überstehende Plasma vorsichtig abgehebert und für die Analysen verwendet. Prinzipiell wurden nur lipämie- und hämolysefreie Seren und Plasmen für die Untersuchung verwendet.

2. Aufbereitung des Colonomogenats

Colonschleimhaut eines Neugeborenen wurde in herkömmlicher Weise (16, 54) aufbereitet. Im Prinzip wurde dabei so vorgegangen, daß die vorsichtig abgeschabte Schleimhautsubstanz (Mucosa) mit vier Teilen physiologischer Kochsalzlösung mit dem Ultrathurraxstab *¹ homogenisiert (20 000 Upm) und auf einen Gesamteiweißgehalt von 4 % gebracht und daß von diesem Substrat eine geometrische Verdünnungsreihe angelegt und für die Diffusionsstudie im Agagel verwendet wurde.

* Liquemin der Fa. La Roche

*¹ Janke & Kunkel, Staufen i. Br.

3. Herstellung des Anticolonserums

Mit oben (siehe unter 2) hergestelltem Colonextrakt wurden zwei Kaninchen in folgender Weise sensibilisiert:

1. Tag der Sensibilisierungsserie:

2,0 ml Homogenat emulgiert mit 3,0 ml FREUND'schem Adjuvants i. m.

5. Tag: 0,2 ml Colonschleimhauthomogenat subkutan. Von da an jeweils unter Auslassung eines injektionsfreien Tages weitere Subkutanapplikationen von jeweils um 0,1 steigenden Dosen des Colonhomogenats pro Tier und Injektion; insgesamt neun Injektionen. Kontrolle jeweils am 8., 18. und 28 Tag nach Sensibilisierungsbeginn.

Die Antikörperausbeute wurde im OUCHTERLONY-Test geprüft. Das günstigste Ergebnis zeigte sich am 28. Tag nach Versuchsbeginn. Es wurde jedem Tier bis zu 60 ml Blut aus der Ohrvene entnommen, das Blut vier Stunden abstehen lassen (bei Zimmertemperatur) und danach niedrigtourig zentrifugiert. Das überstehende Antiserum wurde für die Analysen in verschiedenen Verdünnungen verwendet. Hämolytische oder lipämische Seren wurden nicht verwendet.

4. Aufbereitung des Stuhls

Es wurde zunächst nach den Angaben von HENNING und HEINKEL (26) eine Trockensubstanz der Faeces hergestellt und kurz vor Gebrauch für die Analyse im Verhältnis 1 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung suspendiert.

5. Immunoelektrophorese

Die Immunoelektrophorese wurde nach den Angaben von GRABAR (19, 20, 21, 22) bzw. in der Modifikation nach SCHEIDEGGER (41), GÖTZ (12, 16) und HENNING (24, 25) vorgenommen. Gießen von Agarplatten, Elektrophorese im Agagel. Prinzipiell wurde folgendermaßen vorgegangen: Für die Aufnahme der Seren wurden Aussparungen von 3 mm Durchmesser ausgestanzt und in je 1 cm Abstand an den Längsseiten Kanäle von etwa 2 mm Breite angebracht, in die nach Beendigung des Trennvorganges das 1 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Immunserum eingelassen wurde.

Die Platten wurden dann 3 - 4 Tage in einer feuchten Kammer belassen bis die Präzipitationslinien, die an den Berührungsstellen der gegeneinander diffundierenden Antigene bzw. Immunkörper entstehen, deutlich sichtbar geworden sind. Danach wurden die Platten in physiologischer Kochsalzlösung gewässert und anschließend bei 37°C unter Filterpapier getrocknet. Färbung der Präzipitationslinien mit Amidoschwarz 10 B.

6. Zweidimensionale Immunodiffusion

Die zweidimensionale Immunodiffusion wurde nach den Angaben von OUCHTERLONY (32, 33, 34) bzw. nach dem einschlägigen Schrifttum (25, 26) vorgenommen. Flüssiger Agar wird in eine Petrischale gegossen (Schichtdicke

2 - 3 mm). Nach dem Erkalten werden Löcher von ca. 4 mm Durchmesser ausgestanzt, in einem Abstand von 10 mm von Rand zu Rand. In jede Aussparung werden 0,02 ml des jeweils 1 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Antigenen bzw. Immunseren eingelassen. Diffusions- und Präzipitationsreaktionen fanden bei Laboratoriumstemperatur statt. Als Immunseren kamen handelsübliche Antihumanserum (Behring-Werk, Hyland-Laboratories) zur Anwendung.

7. Rosetten-Test für semiquantitative Präzipitationsbestimmung. Hier wird um eine zentral gelegene Aussparung mit dem infrage kommenden Antiserum (oder auch antigenen Substrat) eine Anzahl (bis zu acht) Löchern ausgestanzt, die in der Reihenfolge für die Aufnahme einer Verdünnungsreihe des Antigens (bzw. Immunserums) dienen. Die Abmessung der Abstände, bzw. Durchmesser können beliebig gewählt werden, sie sind abhängig von dem Quantum der zur Verfügung stehend Reaktionspartner.

Ergebnisse

1. Immunelektrophoretische Befunde bei Analyse von Serum-
plasma. Die immunelektrophoretischen Befunde haben gezeigt, daß bei den Patienten mit Colitis ulcerosa ein krankheitstypisches Bild, d.h. pathognomonisches, über Serumweißkonstellation nicht ohne weiteres in Erscheinung tritt. Es finden sich sowohl völlig normale Präzipitationsmuster als auch mehr oder weniger ausgeprägte Dysproteinämietypen mit den Zeichen der vorwiegend akuten Entzündungskonstellation als auch der chronisch-entzündlichen Dysproteinämie sowie schließlich der chronisch-entzündlichen Konstellation mit den Zeichen des akuten Schubs. Es findet sich also eine relativ starke Darstellung des sauren α_1 Glykoproteins aber auch des α_1 Antitrypsins, sowie des α_2 Haptoglobins; darüber hinaus in den Fällen mit chronisch-entzündlichen Reaktionen stärkere Präzipitatbildung der γ -Subfraktionen, also des γ_A - des γ_M - aber auch des γ_G -Globulins (Abb.1). Diese Subfraktionen treten relativ mehr oder weniger in Erscheinung und es hat den Anschein, daß im subchronischen Stadium, d.h. in den noch nicht "ausgebrannten" Fällen, vorwiegend das γ_M angereichert war, während in den Spätstadien einer nicht operierten Colitis ulcerosa

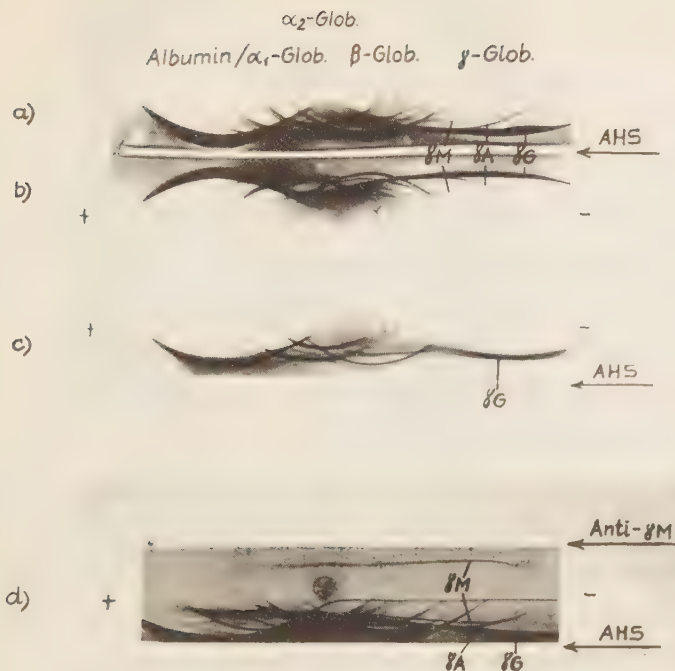


Abb. 1: Immunelektrophoretische Befunde von Kranken mit Colitis ulcerosa.

1a) Dysproteinämie mit α_2 - und γ -Globulin-Anreicherung, wobei unter den γ -Immunglobulinen alle Subfraktionen an der Vermehrung beteiligt sind, unter ihnen allerdings vor allem die γG -Fraktion. 1b) Normalserum (zum Vergleich). 1c) Antikörpermangelsyndrom: γA - sowie γM -Fraktion fehlen, während γG vermindert vorliegt. Die α -Globuline erscheinen relativ stärker dargestellt. 1d) Serum mit vorwiegender Anreicherung der γ -Makroglobulinfraktion.

Anmerkungen:

AHS = Antihumanserum (polyvalent)
 Anti- γM = Anti- γ -Makroglobulinserum
 (monovalent)

das γ_G eklatant in Erscheinung trat.

Die unter Anwendung eines spezifischen Antifibrinogen-serums analysierten Plasmaproteine der Kranken zeigten keine nennenswerte Abweichung von der Norm, d. h. das Fibrinogen war in den meisten Fällen wie bei Gesunden als kurzbogige relativ scharf gezeichnete Präzipitationslinie im Bereich der auftragenden Stelle, allenfalls gering kathodisch gezogen, nachweisbar.

In nur drei Fällen aller Untersuchten konnte eine längere Ausziehung der Präzipitationslinie in den kathodischen Bereich und Doppelung aufgezeigt werden. Andere Abweichungen, wie Aufspaltungen oder Verbreiterungen des Präzipitats, wie dies im Sinne eines Antigenüberschußphänomens beobachtet werden kann, waren hier nicht auffindbar.

2. Bei der Testung der Patientenserum gegen Colonhomogenat in der zweidimensionalen Immunodiffusion, konnten in acht von den untersuchten 46 Fällen 1 - 2 Präzipitate nachgewiesen werden (Abb. 2). Es handelte sich mit Regelmäßigkeit um Krankheitsstadien mit dem Charakter eines akuten Schubs, bzw. einer frischen Ersterkrankung mit der Symptomatik einer akuten lokalen und Allgemeinentzündung.



Abb. 2: OUCHTERLONY-Test zum Nachweis von Colonschleimhaut-Antikörpern im Serum von Colitis-ulcerosa-Kranken.

Anmerkungen: ACS = Anti-Colonschleimhaut-Serum vom Kaninchen
PS = Patientenserum

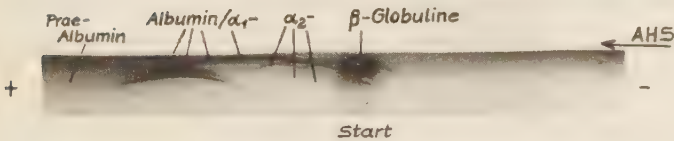


Abb. 3: Immunelektrophorese eines Stuhlextraktes (Pat. mit Colitis ulcerosa). Man erkennt deutlich eine Anzahl von Präzipitationslinien im Albumin/ α -Globulin-Bereich, aber auch an der Stelle von β -Globulinen.

Anmerkung: AHS = Antihumanserum

Zweidimensionale Immunodiffusion

Zahl der Patienten	gegen Colon-homogenat	Titer	gegen Anti-colonserum	Titer
46	8	1 : 2	2	1 : 4
		1 : 2		1 : 8
		1 : 4		
		1 : 8		
		1 : 8		
		1 : 8		
		1 : 32		
		1 : 64		

Alle anderen Seren zeigten, auch in den verschiedenen Verdünnungen (Rosetten-Test) keine positiven Reaktionen.

3. Die Ergebnisse gegen die Trockensubstanz (aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung) unter Verwendung eines spezifischen Antihumanserums wie auch eines Anticolonserums, sowie gegen die jeweils kreuzweise absorbierten Antiseren (Abb. 3) zeigten folgendes:

- a) Mit polyvalentem Antihumanserum (nicht absorbiert) konnten etliche Präzipitationslinien ausschließlich im anodisch gewanderten Bereich nachgewiesen werden.
- b) Mit dem spezifischen Anticolonserum waren ebenfalls Präzipitate aufgezogen, die sich jedoch vorwiegend um die Auftragestelle im Albumin- und α_2 Bereich zeigten.

- c) Nach Absorption des Antihumanserums durch Colonextrakt waren, wenn auch schwächer, nach wie vor Präzipitate im anodisch gewanderten Bereich nachweisbar, während nach Absorption des Anticolonserums mit Humanserum nur noch Spuren einer weit anodisch gewanderten Komponente zur Darstellung kam.

Diskussion:

Die vorliegenden immunoelektrophoretischen Untersuchungen haben gezeigt, daß, mit Bezug auf die Serumeiweißkörper eine für Colitis ulcerosa pathognomonische Proteinkonstellation nicht herauszustellen ist. Die beobachteten Relationsverschiebungen innerhalb der Serumeiweißkörper sind lediglich Ausdruck entweder eines akuten (akuter Entzündungstyp) oder chronischen Abwehrgeschehens, bzw. einer gesteigerten Mesenchymaktivität (chronischer Entzündungstyp), ganz abgesehen davon, daß in einer Reihe der untersuchten Seren überhaupt keine tiefgreifenden Veränderungen oder sogar Normalverhältnisse aufgezeigt werden konnten. Das einzige Beispiel eines Antikörpermangelsyndroms dürfte wohl als Folge einer übersteigerten Beanspruchung des aktiven Mesenchyms gedeutet werden, zumindest war ein familiärer Immunglobulindefekt ausgeschlossen. Auch konnte in diesem Fall kein Anhalt gefunden werden für eine Zweiterkrankung, etwa eine Paraproteinose oder Reticulose, die erfahrungsgemäß häufig mit einem sekundären Antikörpermangelsyndrom einhergehen. Die bestehenden Dysproteinämieformen sind also als Indikatoren für die aktuelle Prozeßaktivität, d. h. für akute Schübe bzw. Initialstadien im Rahmen des chronisch-rezidivierenden Krankheitsgeschehens der Colitis ulcerosa aufzufassen.

In nur ganz seltenen Fällen sind sie zugleich Ausdruck eines Eiweiß- bzw. Blutverlustsyndroms.

Die Fibrinogenkomponente im Plasma erwies sich quantitativ unterschiedlich vertreten, in den meisten Fällen vermehrt. Qualitative Abweichungen wurden nicht aufgezeigt, wie das sonst gelegentlich bei malignen Prozessen (44) und unter dem Einfluß von Fermenten (31, 38, 39, 40, 56) beobachtet wurde.

Die Untersuchungen zum Nachweis zirkulierender Colontantikörper im Patientenblut verliefen in den vorliegenden Studien nicht so ertragreich wie dies in der Literatur mitgeteilt wird (4, 5, 6, 7). Obgleich die technischen Voraussetzungen gegeben waren, colonspezifische Antikörperreaktionen unter Beweis zu stellen, muß dennoch auf die bis heute noch nicht völlig geklärte Problematik der immunologischen Organspezifität und insbesondere auf die Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Organeiweißsystemen hingewiesen werden (28, 45, 46, 60, 61, 62, 63).

Es ist erwiesen, daß die verschiedenen menschlichen Organe zwar für sich charakteristische Eiweißsysteme besitzen, die sich zum Beispiel durch unterschiedliche elektrophoretische und Diffusionseigenschaften voneinander unterscheiden, die

aber sämtlich durch immunologische Kreuzreaktionen bzw. durch immunologische Indentität oder Teilindentität wenigstens innerhalb ihrer Spezies durch gemeinsame Proteingrundstrukturen ausgezeichnet sind. Das gilt nicht nur für die Proteinsysteme der einzelnen Organe sondern in gleichem Maße für die Organ- und Serumeiweißkörper ein und derselben Spezies. Positive Präzipitationsreaktionen eines Antiorganserums, hier des Anticolonserums, mit dem Serum von speziesgleichen Individuen sind infolgedessen, auch nach Absorption, mit Zurückhaltung zu werten.

Die Ergebnisse der Stuhluntersuchungen weisen darauf hin, daß mit dem Stuhl bei Colitis ulcerosa sowohl Serum, bzw. Blutproteine, als auch Eiweißkörper aus der Colonschleimhaut abgeschieden werden. Auffallend ist die Tatsache, daß hier vorwiegend anodisch gewanderte oder niedermolekulare Eiweißkörper bevorzugt werden. Eine Entscheidung darüber, ob auch atypische, d. h. durch die entzündlichen Vorgänge veränderte Proteinsysteme eliminiert werden, gelingt zufolge der vorliegenden Ergebnisse nicht ohne weiteres.

Zusammenfassung

Serum, Plasma und Stuhl von insgesamt 46 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden immunoelektrophoretisch sowie mit der zweidimensionalen Immunodiffusion auf Änderungen in der Serumeiweißkonstellation, qualitative Besonderheiten des Fibrinogens, ferner auf gewebsspezifische Autoantikörper, gewebsspezifische Organantigene, sowie auf pathologische Eiweißindividuen (im Stuhl) untersucht. Es konnten dabei folgende Ergebnisse erzielt werden:

1. Auf Grund der immunoelektrophoretischen Serumbefunde konnten für Colitis ulcerosa spezifische Konstellationstypen nicht aufgezeigt werden. Die Serumeiweißveränderungen sind abhängig von der Akuität des Prozesses bzw. vom Stadium der Erkrankung.
2. Das Fibrinogen im Plasma der gleichen Patienten erwies sich qualitativ als unauffällig, quantitativ normal konzentriert oder mehr oder weniger stark angereichert.
3. Immunologisch faßbare Kriterien i. S. eines Colon-Autoantikörpernachweises oder mit Bezug auf Antigenfaktoren konnten in einem nur geringen Prozentsatz der untersuchten Seren festgestellt werden.
4. Die Ergebnisse der Stuhluntersuchungen waren insgesamt zwar aufschlußreich, ihr differentialdiagnostischer oder prognostischer Wert ist jedoch umstritten.

Die Befunde wurden unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur diskutiert.

L i t e r a t u r
=====

- (1) ANTWEILER, H.J.
Die quantitative Elektrophorese in der Medizin
Springer-Verlag Berlin 1957
- (2) AUGENER, W.
Proc. 12th Coll. prot. biol. Fluids-Brügge
(1964) 363 1965
- (3) BENZT, M.
Rev. Franc et Clinical biol.
9 657 (1964)
- (4) BROBERGER, O.
Immunologie studies in ulcerative colitis
z. Gastroenterology 47 (1964) 229
- (5) BROBERGER, O. und P. PERLMANN
Demonstration of an epithelial antigen in Colon
by means of flourescent antibodies from children
with ulcerative Colitis.
J. Exp. Med. 115 (1962) 13
- (6) BROBERGER, O. und P. PERLMANN
In Vitro studies of ulcerative Colitis.
Reactions of Patients Serum with Humans Fetal
Colon Cells in tissue Cultures.
J. Exp. Med. 117 (1963) 705

- (7) BROBERGER, O. und P. PERLMANN
Autoantibodies in Human ulcerative Colitis
J. Exp. Med. 110 (1959) 657
- (8) CLEVE, H. und T. BEHREND
Z. Rheumaforschung 25 278 (1966)
- (9) DITTMER, A.
Papiererelektrophorese, Grundlagen, Methodik,
klinische Betrachtungen
Jena 1956
- (10) EASTON, J. A., J. HARDWICKE und R.H. WHITED
J. Clin. pat. 15 585 (1962)
- (11) GÜTZ, H.
Fermentnachweis in Leberhomogenaten
Z. Med. Ernähr. (im Druck)
- (12) GÜTZ, H., G. BERG und F. SCHEIFFARTH
Methodische Grundlagen der Immunoelktrophorese
Z. Immunforsch. 114 72 (1957)
- (13) GÜTZ, H., F. SCHEIFFARTH und I. DUBELER
Vergleichende elektrophoretische und immuno-
elektrophoretische Studien an Organextrakten
des menschlichen Magens
Gastroenterologia 98 30-47 1962

- (14) GÖTZ, H., F. SCHEIFFARTH und N. AL-SAFAR
Weitere agarelektrophoretische Studien an menschlichen Organextrakten.
Med. ex 10 27 - 33 1964
- (15) GÖTZ, H., F. SCHEIFFARTH und G. GAST
Agarelektrophoretische Studien an Leberextrakten
Gastroenterologia 2 148 - 156 1964
- (16) GÖTZ, H. und F. SCHEIFFARTH
Immunoelektrophoretische Untersuchungen an Organextrakten
Klin. Wschr. 41 587 1963
- (17) GÖTZ, H. und F. SCHEIFFARTH
Über die Änderungen der -Immunfraktion im Verlauf der Myelomkrankheit
Acta Haemat. 25 361 - 367 1961
- (18) GÖTZ, H., F. SCHEIFFARTH und D. HOFFMANN
Diastasenachweis in einigen menschlichen Organextrakten mit Hilfe der Elektrophorese im Agargel
Z. Gastroenterologie 2 76 - 78 1964

(19) GRABAR, P.

- a) Etudes sur les proteines a laide de methods immunochimiques
Bull. Soc. Chim. Biol. 36 65 (1954)
- b) Die Anwendung immunchemischer Methoden bei der Untersuchung der Proteine insbesondere der Serumproteine
Dtsch. med. Wschr. 79 1916 (1954)
- c) Untersuchung von Serumeiweißstoffen mit Hilfe immunchemischer Methoden
Zbl. Bakter. 164 15 1955

(20) GRABAR, P.

Anticorps et "Globulines-Transpositeur"
Prot. Biol. Fluids. Proc. 11th Coll. Bruges 1963

(21) GRABAR, P.

- a) Methode immunoelektrophoretique d`analyse de melange de substance antigeniques
Biochem. biophys. Acta 17 67 1955
- b) Methode permettant lètude conjugee des proprietes elektrophoretiques dun melange des proteins; application an serum sanguin
Biochem. biophys. Acta 10 193 1953

(22) GRABAR, P. et P. BURTIN

a) Analyse immuno-elektrophoretique. Application
avec liquides biologiques humain

Masson et Cie., Paris 1960

b) Immuno-elektrophoretische Analyse

Elsevier Publ. Comp. Amsterdam 1964

(23) GRASSMANN, W. und K. HANNIG

Über ein Verfahren zur Stofftrennung durch Kata-
phorese

Angew. Chemie 62 170 1950

(24) HENNING, N.

Klinische Laboratoriumsdiagnostik

Verlag Urban und Schwarzenberg, München und Berlin 1966

(25) HENNING, N., DEMLING, L. und R. KINZLMEIER

Weitere Untersuchungen über die elektrophoretische
Aufspaltung von Organproteinen

Klin. Wschr. 435 1953

(26) HENNING, N. und K. HEINKEL

Die Untersuchung des Darmes (Bestimmung der Trocken-
substanz und Stuhlkaloremitrie)

In : HENNING, N.

Klinische Laboratoriumsdiagnostik

Verl. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 515 196

(27) HITZIG, W. H.

a) Int. Arch. Allergy 19 145 - 284 1961

(28) KIRSNER, J. B.

Die immunologische Reaktion des Colons

Z. Gastroenterologie 3 251 1965

(29) MÄRKI, H. H. und F. WUHRMANN

Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämie

Klin. Wschr. 43 85 1965

(30) McKALVEY, E. M. und J. L. FAHEY

J. Clin. Invest. 44 1778 1965

(31) NUSSENZWEIG, V., M. SELIGMANN et M. BOUCART

Analyse, par des méthode immunochemiques, de la
degradation par la plasmine du fibrinogène humain
et de la fibrine, à differents stades

(32) OUCHTERLONY, Ö.

Diffusion-in-gel methods for immunological analyses

Progr. Allergy 5 1 - 78 1958

(33) OUCHTERLONY, Ö.

Antigen-Antibody reactions in gels

Ark. Kemi, Min. Geol. B 26 1 1949

- (34) OUCHTERLONY, Ö.

Gel-Diffusion techniques

Immunchemie 15. Colloquium der Gesellschaft für
Physiologische Chemie

Am 22./25. April 1964 in Mosbach/Baden

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1965

- (35) PATNODE, R., C. ALLIN und R. L. CARPENTER

Amer. Clin. Pat. 45 415 1966

- (36) RIVA, G.

Das Serumeiweißbild

Verl. Hans Huber, Bern und Stuttgart 345 1967

- (37) RIVA, G.

Das Serumeiweißbild

Verl. Hans Huber, Bern und Stuttgart 1957

- (38) SALMON, J. et Y. BOUNAMEUSE

a) Etude des antigènes plaquettaires et, en particulier, du fibrinogènes

b) Etude immunchimique du fibrinogene humain et de des derivès

Throm. Diath. Haeorrh. Stuttgart 3 93 1958

(39) SELIGMANN, M.

Mise en évidence d'un constituant ayant l'antigénité du fibrinogène dans des extraits de plaquettes humaines lavées

C. r. acad. Del. (Paris) 224 2192 - 2194 1957

Rev. franç. et Clin. biol. 3 1073 1958

(40) SELIGMANN, M., B. GOUEMAND, A. JANIN, J. BERNARD
et P. GRABAR

Études immunochimiques sur la présence de protéines humaines lavées et dans certains extraits leucocytaires

Rev. Haematol. 12 302 - 327 1957

(41) SCHEIDEGGER, J. J.

Une méthode de l'immuno-électrophorèse

Int. Arch. Allergy 7 103 1955

(42) SCHEIDEGGER, F. und H. GÖTZ

a) Die Bedeutung der Immuno-électrophorèse bei
Differenzierung pathologischer Seren

Int. Arch. Allergy 16 61 1959

b) Eine Methode zum Diastasenachweis agarelektrophoretisch getrennter Proteingemische

Klin. Wschr. 42 130/131 1964

- (43) SCHEIFFARTH, F. G. BERG und H. GÖTZ
Papiererelektrophorese in Klinik und Praxis
Verl. Urban und Schwarzenberg, Berlin-München 1962
- (44) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und M. MOUSSAZADEH und
H. REICHEL
Papiererelektrophoretische Ergebnisse pathologischer
Plasmaproteine unter besonderer Berücksichtigung
des Fibrinogens Blut (im Druck)
- (45) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und G. SCHERNTHANER
Immunoelktrophoretische Studien zur Frage der
Identität menschlicher Organ- und Serumproteine
Clin. Chim. Acta 6 481 - 492 1961
- (46) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und G. THUMA
Immunoelktrophoretische Untersuchungen zur Frage
der Identität menschlicher Organ- und Serumproteine
Clin. Chim Acta 7 355 - 365 1962
- (47) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und F. CZAGANY
Zur quantitativen Bestimmung der Coerloplasminkonzentration
im Serum unter besonderer Berücksichtigung von
Leberparenchymschäden und malignen Prozessen
Med. Welt 28 1961 1449 - 1453

- (48) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und H. KNOPF
Die Bedeutung kombinierter Färbeverfahren nach
immunoelektrophoretischer Analyse pathologischer
Seren.
Acta haematolog. 26 169 - 181 1961
- (49) SCHEIFFARTH, F. H. GÖTZ und S. EBERT
Esterasenachweis in einigen menschlichen Organen.
Klin. Wschr. (im Druck)
- (50) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und H. WARNATZ
Nachweis der alkalischen Phosphatase im agar-
elektrophoretisch getrennten Serum.
Med. Welt 1961 2216 - 2220
- (51) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und D. HOFFMANN
Agarelektrophoretische Studien zur Charakteri-
sierung von menschlichen Milzextrakten
Zschr. Klin. Chem. 2 142 1964
- (52) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und G. SCHERNTHANER
Immunoelektrophoretische Studien zur Frage der
Identität menschlicher Organ- und Serumproteine
Clin. chim. Acta 6 481 - 492 1961

- (53) Weiterer Beitrag zur Frage der Identität von art-spezifischen Organen und Serumproteinen
Clin. chim. Acta 7 355 - 365 1961
- (54) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ, H. WARNATZ und H. AUTENRITH
Agarelektrophoretische Studien an der normalen Colon-schleimhaut
(im Druck)
- (55) SCHEIFFARTH, F. H. WARNATZ, H. GÖTZ, W. FRANGER und G. BERG
Diagnostische Verfahren der Immunologie
Elektrophorese und Immunologie
In : HENNING, N. Klinische Laboratoriumsdiagnostik
Verl. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 275 1966
- (56) SCHULTZE, H. E. und H. G. SCHWICK
a) Qualitative immunologische Bestimmung von Plasma-proteinen
b) Immunologische Nachweise von Proteinveränderungen unter besonderer Berücksichtigung fermentativer Einwirkungen auf Gluko- und Lipoproteine
Clin. Chim. Acta Amsterdam 4 15 1959

(57) URIEL, J.

Etude de l'activité de la ceruloplasmine du serum
humain après électrophorèse et immuno-électrophorèse
en gelose

Bull. Soc. Chim. biol. 39 Suppl. I 105 1957

(58) URIEL, J. et P. GRABAR

Emploi de colorants dans l'analyse électrophoretique
et immuno-électrophoretique en milieu gelifié

Ann. Inst. Pasteur 90 429 1956

(59) WILLIAMS et P. GRABAR

Immunoélectrophoretic studies on serum proteins
The Antigens of human serum

J. Immunol. 74 158 1963

(60) WITEBSKY, E.

Die serologische Analyse von Zellen und Gewebe
Die Naturwissenschaften 40 771 - 776 1929

(61) WITEBSKY, E.

Über den Nachweis von Gruppenmerkmalen in den Organen
des Menschen

Z. f. Immunitäts. 52: 359 - 369 1927

- (62) WITEBSKY, E, ROSE, U. R.

Studies on organspecificity. IV Production of rabbit
hyroid antibodies in the rabbit

J. Immun. 76: 408 - 416 1959

- (63) WITEBSKY, E., STEINFELD, J.

Untersuchungen über die spezifische Antigenfunktion
von Organen, I. Mitteilung

Z. f. Immunitäts. 58 271 - 296 1928

- (64) WOLLHEIM, F. W. und R. C. WILLIAMS

New. Engl. J. Med. 274 61-1966

- (65) WUHRMANN, F. und Ch. WUNDERLY:

Die Bluteiweißkörper des Menschen. Untersuchungsmethoden
und deren klinisch-praktische Bedeutung

Basel, Benno Schwabe & Co. 1952

- (66) WUNDERLY, Ch. und S. PILLER

Die Färbung der im Blutserum enthaltenen Proteine,
Lipoide und Kohlehydrate nach Papierelektrophorese

Klin. Wschr. 32 425 1954

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Scheiffarth für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Übernahme des Referats meinen herzlichen Dank aussprechen.

Gleichzeitig danke ich Frl. Dr. Götz für die technischen Hinweise bei der Anfertigung meiner Arbeit.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Ingenieurs Sa'd Qaqish und seiner Ehefrau Martha, geborene Qaqish, wurde ich Farhan Sa'd Qaqish am 5.11.1938 in Salt/Jordanien geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1945 bis 1951 in Salt/Jordanien, anschließend trat ich in das Hussein-College in Amman ein, wo ich 1958/59 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1959/60 immatrikulierte ich mich als ordentlicher Student an der Universität Marburg um Medizin zu studieren. Mein Vorphysikum legte ich 1961 ab. Anschließend studierte ich zwei Semester in Mainz. Im Wintersemester 1962/63 wechselte ich über zur Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, wo ich 1963 das Physikum bestand. Im März 1967 legte ich das Staatsexamen an der Universität Erlangen erfolgreich ab.

Farhan Sa'd Qaqish



**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**